

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
6. November 2003 (06.11.2003)

PCT

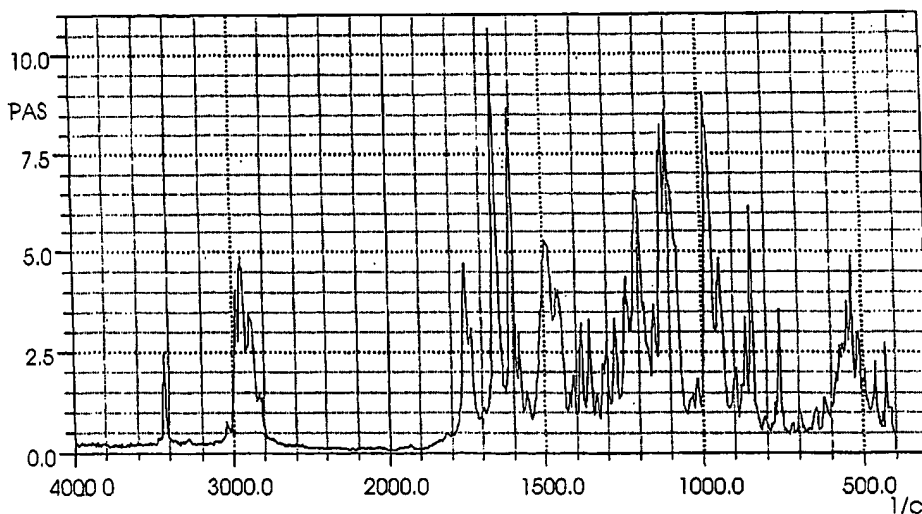
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/090714 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/14**, (72) Erfinder: **GRAWE, Detlef**; Am Kötschauer Weg 10, 99510 Kleinromstedt (DE). **GERECKE, Hagen**; Arvid-Harnack-Strasse 26, 07743 Jena (DE). **HÖSEL, Peter**; Scheidler Strasse 11, 07745 Jena (DE). **EICHARDT, Annette**; Am Steingraben 45, 07616 Bürgel (DE). **GLIESING, Sabine**; Riedstrasse 2, 07743 Jena (DE). **MÜLLER, Uwe**; Im Bürgergarten 17, 07747 Jena (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05102
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
22. April 2003 (22.04.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
102 18 109.8 23. April 2002 (23.04.2002) DE
- (71) Anmelder: **JENAPHARM GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF CRYSTALS, CRYSTALS OBTAINED BY SAID METHOD, AND USE THEREOF IN PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM HERSTELLEN VON KRISTALLEN, DANACH ERHÄLTICHE KRISTALLE UND DEREN VERWENDUNG IN PHARMAZEUTISCHEN FORMULIERUNGEN



(57) Abstract: Disclosed is a method for producing crystals, the average particle size of which lies within a predefined range while the maximum particle size does not exceed a given value. According to the inventive method, an oversaturated solution of special 11B-benzaldoxime-estra-4,9-diene is subjected to wet milling during crystallization by means of a wet milling device, whereby a primary granular suspension is obtained. Also disclosed are crystals that are obtained by the inventive method and pharmaceutical formulations containing said crystals.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 03/090714 A1



(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

---

(57) **Zusammenfassung:** Beschrieben wird ein Verfahren zum Herstellen von Kristallen, deren durchschnittliche Partikelgrösse in einem vorgegebenen Bereich liegt und deren maximale Partikelgrösse einen vorgegebenen Wert nicht überschreitet, wobei eine übersättigte Lösung von speziellen 11 $\beta$ -Benzaldoxim-estra-4,9-dien, während der Kristallisation einem Nassmahlen mittels einer Vorrichtung zum Nassmahlen unterzogen wird, wodurch eine Primärkornsuspension erhalten wird. Ferner werden nach diesem Verfahren erhältliche Kristalle sowie diese enthaltende pharmazeutische Formulierungen beschrieben.

---

**Verfahren zum Herstellen von Kristallen, danach erhältliche  
Kristalle und deren Verwendung in pharmazeutischen  
Formulierungen**

---

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zum Herstellen von Kristallen, deren durchschnittliche Partikelgröße in einem vorgegebenen Bereich liegen und deren maximale Partikelgröße einen vorgegebenen Wert nicht überschreiten, nach diesem Verfahren erhältliche Kristalle und deren Verwendung in pharmazeutischen Formulierungen, insbesondere low dose Formulierungen.

Aus der EP 0 648 778 A2 sind 11 $\beta$ -Benzaldoxim-estra-4,9-dien-Derivate bekannt. Dort ist die Synthese und Reinigung dieser Verbindungen beschrieben. Ein Kristallisations- bzw. Formgebungsschritt ist dort nicht aufgeführt. Wie bei den meisten Steroiden werden sie aus einem geeigneten Lösungsmittel kristallisiert. Bei einer konventionellen Kühlungs- oder Verdrängungskristallisation entsteht allerdings ein nicht weiter definiertes grobkörniges Kristallinat.

Für low dose Formulierungen, die den Wirkstoff nur in geringen Mengen enthalten, beispielsweise 0,1 Gew.-% bis 2 Gew.-%, werden besondere Anforderungen an die Homogenität der Wirkstoffverteilung (content uniformity, CUT) und die Dissolutionskinetik gestellt. Bei diesen low dose Formulierungen wird der in sehr geringen Mengen vorhandene Wirkstoff mit den anderen Arzneimittelbestandteilen in ganz erheblichem Maß verdünnt. Damit die Homogenität der Wirkstoffverteilung annähernd konstant bleibt, dürfen bestimmte durchschnittliche Korngrößen nicht überschritten werden, und die Streubreite darf nicht zu hoch sein. Diese maximalen Korngrößen hängen von der Dosierung und der Applikationsform ab und können statistisch ermittelt werden. Des weiteren ist bei low dose Formulierungen zu beachten, daß kleine Partikel im Magen schneller als große aufgelöst werden. Damit die Forderungen

bezüglich Dissolutionskinetik erfüllt werden (in 45 Minuten mehr als 70 % Wirkstoff aufgelöst), ist es notwendig, daß bestimmte Partikelgrößen nicht überschritten werden.

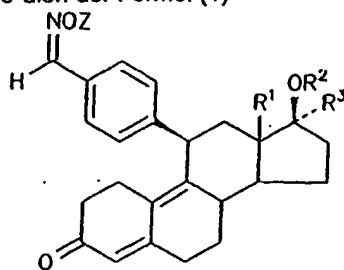
Um diesen Anforderungen an die Homogenität der Wirkstoffverteilung und der  
 5 Dissolutionskinetik bei low dose Formulierungen zu erreichen, werden bisher die Kristallisate nach traditioneller Technologie in einer Strahlmühle mikronisiert. Dabei werden durchschnittliche Korngrößen von 1,5 µm bis 3 µm erhalten. Es erfolgt allerdings eine enorme Vergrößerung und eine thermodynamische Aktivierung der Oberfläche der Kristalle durch partielle Amorphisierung bzw. durch erhebliche Störungen in der Gitterstruktur. Diese  
 10 physikalischen Veränderungen bewirken eine chemische Destabilisierung des Wirkstoffs nicht nur in reiner Form, sonder auch und vor allem in pharmazeutischen Formulierungen.

Die Carbamatfunktion der vorstehend erwähnten 11β-Benzaldoxim-estra-4,9-dien-Derivaten wird unter Abspaltung von Ethylamin und CO<sub>2</sub> zum Nitril abgebaut. Die Verwendung von  
 15 Mikronisaten führt somit nachweislich zu Arzneiformen, in welchen der Wirkstoff unter ICH (40°C, 70% relative Luftfeuchtigkeit) nicht ausreichend stabil ist.

Eine Absenkung des Mahldrucks beim Mikronisieren führt zwar zu einer geringfügigen Erhöhung der durchschnittlichen Partikelgröße, aber auch zu einem unerwünschten Anstieg  
 20 ihrer Streubreite. Für die Funktion der Mühle ist jedoch ein bestimmter Mindestdruck unbedingt erforderlich. Eine Beeinflussung der Festkörperform in Richtung verbesserter chemischer Stabilität durch die Mikronisierparameter ist also wenn überhaupt nur sehr begrenzt möglich.

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zum Herstellen von  
 25 Kristallen bereitzustellen, das nicht die aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile aufweist und mit dem insbesondere Kristalle erhältlich sind, die die Anforderungen an low dose Formulierungen erfüllen.

Erfindungsgemäß wird dies erreicht durch ein Verfahren zum Herstellen von Kristallen, deren  
 30 durchschnittliche Partikelgröße in einem vorgegebenen Bereich liegt und deren maximale Partikelgröße einen vorgegebenen Wert nicht überschreitet, wobei eine übersättigte Lösung von 11β-Benzaldoxim-estra-4,9-dien der Formel (1)



(1).

worin

$R^1$  ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen ist,

5

$R^2$  für ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen, einen Acylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest  $-\text{CONHR}^4$  oder  $-\text{COOR}^4$  steht, wobei  $R^4$  ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

$R^3$  ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen, einen Rest  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{X}$ , wobei  $n=0, 1$  oder  $2$  ist,  $\text{X}$  für ein Wasserstoffatom, für einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen, für ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, für eine Cyano-, Azido- oder Rhodanogruppe, für  
15 einen Rest  $\text{OR}^5$  oder  $\text{SR}^5$  steht, wobei  $R^5$  ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen oder ein Acylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen ist,

einen Rest  $\text{OR}^5$ , wobei  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung hat,

20 einen Rest  $-(\text{CH}_2)_o-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_p-\text{R}^6$ , wobei  $o=0, 1, 2$  oder  $3$  und  $p=0, 1$  oder  $2$  ist und  $R^6$  für ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxylgruppe, eine Alkoxygruppe oder Acyloxygruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen steht,

25 einen Rest  $-(\text{CH}_2)_q\text{C}=\text{CR}^7$ , wobei  $q=0, 1$  oder  $2$  und  $R^7$  ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, ein Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen oder ein Acylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen ist, bedeutet,

30  $Z$  für ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen, einen Acylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen, einen Rest  $-\text{CONHR}^4$  oder  $-\text{COOR}^4$ , wobei  $R^4$  ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

35 oder für ein Alkali- oder Erdalkalimetallatom steht, sowie deren pharmazeutisch annehmbaren Salze,

während der Kristallisation einem Naßmahlen mittels einer Vorrichtung zum Naßmahlen unterzogen wird, wodurch eine Primärkornsuspension erhalten wird.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es in überraschender Weise möglich, Kristalle zu erhalten, die ausreichend stabil sind und hinsichtlich der Parameter ihrer Partikelgrößenverteilung den pharmazeutischen Anforderungen bezüglich Homogenität der Wirkstoffverteilung (CUT) und Dissolutionskinetik für low dose Formulierungen eingestellt und somit gerecht werden können. Des weiteren kann eine für die jeweilige Dosis geeignete Korngrößenverteilung mit hoher Zielgenauigkeit und Reproduzierbarkeit hergestellt werden. Ferner kann das erfindungsgemäße Verfahren in einfacher, schneller und kostengünstiger Weise durchgeführt werden.

10 In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Verbindung 11 $\beta$ -{4-[(Ethylaminocarbonyl)oximinomethyl]phenyl}-17 $\beta$ -methoxy-17 $\alpha$ -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on- eingesetzt. Bei Verwendung dieser Verbindung im erfindungsgemäßen Verfahren werden die vorstehend beschriebenen Vorteile in besonders günstiger Weise erreicht.

15

Die Erfindung wird nachstehend unter Bezugnahme auf die Figuren näher erläutert, wobei

Fig. 1 das IR-Spektrum von 11 $\beta$ -{4-[(Ethylaminocarbonyl)oximinomethyl]phenyl}-17 $\beta$ -methoxy-17 $\alpha$ -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on(J956) zeigt;

20 Fig. 2 die Nitrilbildung von J956 als Funktion der Korngröße darstellt, und

Fig. 3 und 4 die Entwicklung der Korngröße beim erfindungsgemäßen Kristallisationsverfahren zeigen.

Vorzugsweise beträgt die durchschnittliche Partikelgröße 3  $\mu$ m bis 25  $\mu$ m, insbesondere 7  $\mu$ m bis 15  $\mu$ m. Die maximale Partikelgröße überschreitet vorzugsweise nicht 100  $\mu$ m, insbesondere 80  $\mu$ m. Der Ausdruck „maximale Partikelgröße“ bedeutet dabei, daß kein Teilchen größer als der angegebene Wert ist. Innerhalb dieser Grenzen der durchschnittlichen Partikelgröße und der maximalen Partikelgröße ist es in günstiger Weise möglich, die Partikelgrößenverteilung so zu wählen, daß sie den pharmazeutischen Anforderungen bezüglich CUT und Dissolutionskinetik für low dose Formulierungen entspricht.

Im erfindungsgemäßen Verfahren wird eine übersättigte Lösung einer Verbindung der Formel (1) eingesetzt. Die Lösung enthält als Gelöstes die Verbindung der Formel (1), die in einem Lösungsmittel dafür gelöst ist. Als Lösungsmittel werden auch Gemische verschiedener Lösungsmittel verstanden. Eine im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzte übersättigte Lösung, die beispielsweise durch Unterkühlung hergestellt werden kann, enthält mehr gelösten Stoff als sie in ihrem thermischen Gleichgewicht aufweisen dürfte. Es können im erfindungsgemäßen Verfahren übersättigte Lösungen eingesetzt werden, in denen Keime spontan gebildet werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens enthält die übersättigte Lösung 10 Gew.-% bis 30 Gew.-%, insbesondere etwa 20 Gew.-%, bezogen auf die übersättigte Lösung, der Verbindung der Formel (1). Mit diesen übersättigten Lösungen  
5 können die vorstehend beschriebenen Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens in besonders günstiger Weise erreicht werden.

Vorzugsweise ist das Lösungsmittel für die übersättigte Lösung Ethylacetat, das sich als besonders günstig für die Herstellung übersättigter Lösungen der Verbindungen der Formel (1)  
10 erwiesen hat.

Die Herstellung der übersättigten Lösungen kann in üblicher Weise erfolgen. Vorzugsweise wird die übersättigte Lösung hergestellt durch Auflösen der Verbindung der Formel (1) in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur unterhalb des Siedepunkts und nachfolgendem Abkühlen  
15 auf eine Temperatur oberhalb des Gefrierpunkts der Lösung. Wird das für das erfindungsgemäße Verfahren bevorzugte Ethylacetat als Lösungsmittel für die übersättigte Lösung eingesetzt, kann das Erwärmen auf beispielsweise etwa 70°C erfolgen, bis die Verbindung der Formel (1) im Ethylacetat klar gelöst ist. Das Abkühlen kann während 10 Minuten bis 1 Stunde, insbesondere 15 Minuten bis 30 Minuten, auf etwa 50°C bis 10°C,  
20 vorzugsweise 30°C bis 35°C, erfolgen. Der Fachmann kann durch einfache Tests aufgrund vorstehender Angaben die Parameter zur Herstellung einer übersättigten Lösung mit einem anderen Lösungsmittel als Ethylacetat ohne weiteres ermitteln.

Günstigerweise wird die Kristallisation in einem Gefäß durchgeführt, das einen Rührer aufweist.  
25 Beispiel dafür sind die für technische Anwendungen an sich bekannten Kristallisatoren.

Im erfindungsgemäßen Verfahren erfolgt während der Kristallisation ein Naßmahlen mittels einer Vorrichtung zum Naßmahlen. Die Kristallisation aus der übersättigten Lösung kann einsetzen, nachdem mit dem Naßmahlen begonnen wurde. Geeignete Vorrichtungen für den  
30 Schritt des Naßmahls sind Dispergierwerkzeuge und Homogenisatoren, wie Rotor-Stator-Werkzeuge, Rührwerksmühlen, Walzenstühle und Kolloidmühlen.

Die erfindungsgemäße Herstellung der Kristalle erfolgt, wie bereits vorstehend beschrieben, durch Kristallisation aus einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, vorzugsweise aus  
35 einer durch Abkühlung erzeugten übersättigten Ethylacetatlösung, indem in der Startphase der Kristallisation, entweder kurz nachdem die Kristallisation begonnen hat oder bevor sie begonnen hat, zusätzlich zum konventionellen Rührwerk ein Naßmahlen mittels einer Vorrichtung zum Naßmahlen, insbesondere eines Rotor-Stator-Werkzeugs oder einer Kolloidmühle, durchgeführt wird. Diese Vorrichtung zum Naßmahlen kann direkt als

zusätzliches Rührwerk im Kristallisationsgefäß oder in einer Umlaufschleife des Kristallisators eingesetzt werden. Wird ein Rotor-Stator-Werkzeug verwendet, so kann die Rotorumfangsgeschwindigkeit 10 m/s bis 50 m/s, vorzugsweise 20 m/s bis 40 m/s betragen. Durch den durch das Naßmahlen, insbesondere den Rotor-Stator, bewirkten zusätzlichen  
5 Energieeintrag wird eine sehr hohe sekundäre Keimbildungsrate erzeugt und dadurch das Kristallwachstum stark eingeschränkt. Zusätzlich werden sich evtl. bildende Agglomerate im engen Scherspalt zerschlagen. Somit wird ein feines Primärkorn erzeugt, dessen durchschnittliche Partikelgröße je nach eingestellter Übersättigung und Rotorumfangsgeschwindigkeit zwischen 3 µm und 5 µm beträgt und dessen maximale  
10 Partikelgröße 25 µm bis 60 µm nicht übersteigt. Diese Partikelparameter können für low dose Formulierungen bereits ausreichend sein.

Um entsprechend den pharmazeutischen Anforderungen auch gröbere Körnungen mit definierter Partikelgrößenverteilung mit entsprechender Zielgenauigkeit und hoher  
15 Reproduzierbarkeit herstellen zu können, wird die Primärkornsuspension vorzugsweise einem oszillatorischen Temperaturprofil unterworfen. Hierzu wird die erzeugte feine Primärkornsuspension auf eine Temperatur  $T_{\max}$  unterhalb der Löslichkeitsgrenze der Primärkörner in der Suspension erwärmt und nachfolgend langsam auf eine Temperatur  $T_{\min}$ , die oberhalb des Gefrierpunkts der Suspension liegt, abgekühlt. Beim Aufwärmvorgang wird die  
20 Feinkornfraktion der Primärkornsuspension aufgelöst und bei einem anschließenden Kühlvorgang auf die vorhandene Grobkornfraktion aufkristallisiert. Hierdurch ergibt sich eine definierte Verschiebung der Partikelgrößenverteilung zum gröberen Bereich. Vorzugsweise wird  $T_{\max}$  so gewählt, daß 10 Gew.-% bis 90 Gew.-%, insbesondere 20 Gew.-% bis 50 Gew.-%, ganz besonders etwa 30 Gew.-% der Primärkörner im Lösungsmittel aufgelöst werden. Der Anteil der  
25 aufzulösenden Menge der Primärkörner wird in Abhängigkeit von der vorgegebenen Körnung gewählt, die wiederum durch die Art der low dose Formulierung bestimmt ist. Wird ein hoher Anteil der Primärkörner aufgelöst, wird eine grobere Körnung erhalten.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird  $T_{\min}$  so  
30 gewählt, daß die aufgelösten Primärkörner im wesentlichen wieder kristallisieren. Günstigerweise sollten, um die Verluste an Verbindungen der Formel (1) gering zu halten, nahezu alle der aufgelösten Primärkörner an den noch verbleibenden Primärkörnern kristallisieren.

35 Vorzugsweise erfolgt das Abkühlen von  $T_{\max}$  auf  $T_{\min}$  während 1 Minute bis 10 Stunden, insbesondere während 0,5 Stunden bis 2 Stunden.

Die Abkühlflanke des Temperaturprofils sollte dabei so gesteuert werden, daß die erneute Keimbildung möglichst gering gehalten wird. Die Schrittweite dieser Vergrößerung ist abhängig



von dem im Heizzyklus aufgelösten Mengenanteil des Kristallisates, welcher wiederum von Lage der beiden Temperaturen  $T_{\max}$  und  $T_{\min}$  in bezug auf die Löslichkeitsgrenze und von der Feststoffkonzentration der Suspension bestimmt ist. Dieser Heiz-Kühlzyklus kann so oft wiederholt werden, vorzugsweise 1 bis 10 mal, bis die gewünschte Partikelgrößenverteilung erreicht wird. Steuerparameter sind dabei  $T_{\max}$ ,  $T_{\min}$  und die Anzahl der Zyklen. Je geringer die gewünschte Vergrößerung, um so geringer sollte  $T_{\max}$  gewählt werden. Somit kann man sich in kleinen Schritten der gewünschten Endkörnung annähern. Der Verlauf des aufgelösten Anteils des Kristallisates in den Heizperioden wird dabei so dimensioniert, daß der maximale Partikeldurchmesser nur noch in sehr geringem Maße zunimmt und die Vergrößerung im Bereich der feineren Partikeln stattfindet. So wird beispielsweise bei Auflösung und Rekrystallisieren von 40% der aus einer 20 Gew%-igen Essigesterlösung auskristallisierten J956 der durchschnittliche Partikeldurchmesser (X50) von 4.9  $\mu\text{m}$  auf 7.8  $\mu\text{m}$  erhöht, während die Vergrößerung der maximalen Korngröße (X100) kaum meßbar ist. Dies bedeutet, die Partikelgrößenverteilung wird bei Wachstum ihres Durchschnittwertes (X50) deutlich enger. Bezüglich der pharmazeutischen Verwendung, insbesondere für die Erzielung entsprechender CUT-Werte und Dissolutionseigenschaften, ist dieser Effekt besonders vorteilhaft.

Nach der Durchführung des oszillatorischen Temperaturprofils kann die erhaltene Kristallsuspension filtriert und mit einem Lösungsmittel gewaschen werden, indem die Verbindung der Formel (1) nur in geringen Mengen von beispielsweise weniger als 1 Gew.-% löslich ist. Beispiele solcher Lösungsmittel sind Methyl-tert.-butylether, Hexan, Heptan, Wasser oder Gemische von zwei oder mehreren dieser. Dadurch wird beim anschließenden Trocknungsprozeß, der vorteilhafterweise direkt in der Filtrationseinheit durch ein Trocknungsgas oder im Vakuum erfolgt, eine Brückenbildung und Agglomeration der Partikel vermieden.

Die Trocknung kann durch Konvektions- oder Vakuumtrocknung in ruhender oder bewegter Schüttung erfolgen.

Wenn eine konventionelle Filtration und Trocknung schwer möglich ist und zu einer Beeinträchtigung der bei der Kristallisation erzeugten Partikelgrößenverteilung führt, wie beispielsweise im Falle sehr feiner Körnungen, kann alternativ der filtrierte und gewaschene Filterkuchen mit einer Suspendierflüssigkeit mit sehr geringer Löslichkeit für die Verbindung der Formel (1), beispielsweise weniger als 1 Gew.-%, vorzugsweise Wasser, aufgeschlämmt werden. Die erhaltene Suspension kann über Sprühtrocknung in die getrocknete feste Form der Verbindung der Formel (1) überführt werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin Kristalle der Verbindung der Formel (1), die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlich sind. Zur Durchführung des Verfahrens

wird auf die vorstehenden Ausführungen, in denen das erfindungsgemäße Verfahren im Detail beschrieben wurde, verwiesen.

Wird als Verbindung der Formel (1) das Steroid 11 $\beta$ -{4-[(Ethylaminocarbo-  
 5 nyl)oximinomethyl]phenyl}-17 $\beta$ -methoxy-17 $\alpha$ -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on (im weiteren als J956 bezeichnet) im erfindungsgemäßen Verfahren verwendet, so werden die in der nachfolgenden Tabelle 1 angegebenen Röntgenpulverdiffraktometrie-Daten sowie das in Fig. 1 angegebene IR-Spektrum erhalten.

10

d <sub>obs</sub> (Å)	I <sub>obs</sub>	d <sub>theo</sub> (Å)	I <sub>theo</sub>	h k l
nicht ermittelt*	-	12.992	10.3	2 0 0
10.34	32.7	10.322	97.2	0 0 1
9.56	18.7	9.560	51.1	1 1 0
9.30	0.9	9.302	4.7	-2 0 1
7.25	4.3	7.243	13.6	2 0 1
6.63	14.5	6.624	42.3	3 1 0
6.26	9.6	6.253	31.8	-4 0 1
6.14	26.4	6.137	54.3	-3 1 1
5.27	14.5	5.273	33.1	-2 0 2
5.14**	100.0	5.143	50.3	3 1 1
		5.140	100.0	0 2 0
4.78	10.9	4.780	21.7	2 2 0
4.73	7.3	4.728	12.5	-1 1 2
4.64**	43.1	4.638	47.0	5 1 0
		4.637	53.1	-5 1 1
4.60	15.7	4.601	28.3	0 2 1
4.50	10.1	4.499	14.3	-2 2 1
4.43	4.6	4.429	11.2	2 0 2
4.19	18.9	4.192	36.1	2 2 1
4.03	8.2	4.031	15.5	4 2 0
3.97	3.5	3.971	5.8	-4 2 1
3.92	6.0	3.915	12.8	5 1 1
3.74	4.3	3.737	9.6	3 1 2
3.63	2.8	3.622	6.5	4 0 2
3.57	4.8	3.574	8.7	-7 1 1
3.45	4.0	3.449	7.1	-4 2 2
3.40	11.5	3.398	15.0	1 3 0
3.35	10.8	3.358	12.8	2 2 2
3.26	6.6	3.259	5.8	-1 3 1
3.19	4.3	3.196	5.2	1 3 1
2.97	7.1	2.968	8.7	3 3 1

Von der Verbindung J956 sind zwei Kristallformen bekannt, wobei aber nur eine pharmazeutisch relevant ist. Diese pharmazeutisch relevante Kristallform des J956 wird durch das erfindungsgemäße Verfahren erhalten und die Röntgenpulverdiffraktometrie-Daten sind in der Tabelle 1 angegeben. Wie aus einem Vergleich der theoretischen mit den beobachteten d-

5 Werten gesehen werden kann, liegen die Abweichungen im Bereich von weniger als 1%.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner pharmazeutische Formulierungen, die die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Kristalle der Verbindungen der Formel (1) aufweisen. Als pharmazeutisch wirksame Arzneiformen, insbesondere für die perorale

10 Anwendung werden beispielsweise Hartgelatinekapseln oder Tabletten mit und ohne Überzug verwendet. Die mit den mikrokristallinen Steroid der Formel (1) hergestellten Arzneiformen dürfen nicht die chemische und kristalline Stabilität der Mikrokristalle beeinträchtigen. Dies kann dadurch erreicht werden,

- daß die Arzneiformen einen Lichtschutz beinhalten z.B. durch gefärbte Kapselhüllen oder
- 15 Aufbringen eines gefärbten Überzuges;
- daß oberflächenvergrößernde Hilfsstoffe, wie hochdisperses Siliciumdioxid, nicht eingesetzt werden;
- daß möglichst keine oder nur Wasser als Lösungsmittel oder Hilfsstoff zum Einsatz kommen, und/oder
- 20 - daß der Wassergehalt der Arzneiform durch gute Trocknung niedrig gehalten wird.

Ein Beispiel einer geeigneten Kapselrezeptur ist in Tabelle 2 angegeben:

25 Tab 2: Zusammensetzung einer geeigneten Kapselrezeptur der Dosierung 1 mg J956

Substanz	Menge
J956, mikrokristallin	1,000 mg
mikrokristalline Cellulose	102,480 mg
Magnesiumstearat	0,520 mg
Hartgelatinekapsel, Größe 3	1 Stück
Kapselfüllmasse	104,000 mg

In Tabelle 3 ist ein Beispiel einer geeigneten Tablettenrezeptur angegeben:

Tab 3: Zusammensetzung einer geeigneten Tablettenrezeptur der Dosierung 1 mg J956

<b>Kern:</b>	
J956, mikrokristallin	1,00 mg
Laktose-Monohydrat	33,8 mg
Maisstärke	18,0 mg
Maltodextrin (10 % in Wasser)	6,0 mg
Na-Carboxymethylstärke	0,6 mg
Glycerol-Monobehenat	0,6 mg
<b>Hülle:</b>	
Hydroxypropylmethylcellulose	1.125 mg
Talkum	0.225 mg
Titandioxid	0.625 mg
Eisenoxid, Pigment gelb	0.020 mg
Eisenoxid, Pigment rot	0.005 mg

- Ein wesentliches Ergebnis der Erfindung besteht darin, daß Mikrokristalle der Steroide der Formel (1) erhältlich sind, die chemisch deutlich stabiler sind als bisher bekannte Mikronisate, da sie zum einen eine geringere spezifische Oberfläche und zum anderen eine durch den erfindungsgemäßen Kristallisationsprozeß ungestörte und hochkristalline Oberfläche aufweisen.

- In Fig. 2 ist die Stabilität der Mikrokristalle im Vergleich zu Mikronisaten bezüglich der Nitrilbildung unter thermischem Streß (80%, 28% relative Luftfeuchtigkeit) dargestellt. Dabei zeigen die Mikrokristalle mit zunehmender Korngröße im Vergleich zu einem Mikronisat eine deutlich verbesserte Stabilität, die sich in einer verminderten Nitrilbildung darstellt.

- Ein weiteres Ergebnis ist, daß die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Mikrokristalle der Steroide der Formel (1) bezüglich ihrer Korngrößenverteilung und Löslichkeitseigenschaften den pharmazeutischen Anforderungen der Arzneifertigware bezüglich CUT und Dissolution entsprechen.

- Am Beispiel der 1mg Kapsel und 1 mg Tablette (vergleiche vorstehend) konnte gezeigt werden, daß die erreichten Werte denen bei Verwendung von mikronisiertem Festkörper nicht nachstehen (Tab. 4, Tab. 5).

Tab 4: J956: Freisetzung aus 1mg Kapseln mit mikrokristallinem Festkörper im vgl. zu Kapseln mit mikronisiertem Wirkstoff

Testmedium: 0.3% SDS in Wasser, Paddle, 100 U/min						
Korndurchmesser (µm)		Freisetzung (%)				
X50	X100	0 min	10 min	20 min	30 min	45 min
3,4	25	0	90,7	97,3	98,1	99,9
5,2	30	0	89,8	93,5	93,4	95,6
6,6	43	0	93,2	95,9	96,7	96,8
8,7	43	0	93,5	96,7	98,5	99,7
14,1	87	0	90,2	95,3	96,0	96,3
Mikronisat		0	92,1	94,3	94,6	94,9

5

Tab 5: J956: Schwankungsbreite der CUT-Werte 1 mg Kapsel mit mikrokristallinem Festkörper im Vergleich zu Kapseln mit mikronisiertem Wirkstoff

Korndurchmesser (µm)		Konfidenzintervall(%)	RSD(%)
X50	X100		
3,4	25	2,23	3,56
5,2	30	1,20	2,08
6,6	43	1,08	1,57
8,7	43	0,93	1,38
14,1	87	1,77	2,50
Mikronisat		1,72	2,56

10

Tab 6: J956: Freisetzung aus 1mg Tablette mit mikrokristallinem Festkörper im vgl. zu Tabletten mikronisiertem Wirkstoff

Testmedium: 0.3% SDS in Wasser, Paddle, 100 U/min						
Korndurchmesser (µm)		Freisetzung (%)				
X50	X100	0 min	10 min	20 min	30 min	45 min
10,6	73	0	73,7	90,3	91,85	96,6
Mikronisat		0	92,1	94,3	94,6	94,9

Tab 7: J956: Schwankungsbreite der CUT-Werte 1 mg Tablette mit mikrokristallinem Festkörper im Vergleich zur Tablette mit mikronisiertem Wirkstoff

Korndurchmesser (µm)		Konfidenzintervall(%)	RSD(%)
X50	X100		
10,6	73	1,16	1,70
Mikronisat		1,72	2,56

5

Ein weiteres wichtiges Resultat ist, daß mit dem erfindungsgemäßen Verfahren zielgenau und mit hoher Reproduzierbarkeit die pharmazeutisch erforderliche Korngrößenverteilung der Steroide der Formel (1) erzeugt werden kann. In Fig. 3 und 4 ist die Entwicklung der Korngröße im Kristallisationsverfahren dargestellt. Dabei ist von Vorteil, daß sich die Streuung der Partikelgrößenverteilung deutlich vermindert und trotz Vervielfachung der durchschnittlichen Korngröße die maximale Korngröße deutlich weniger zunimmt. Dies unterstützt die Erzielung guter CUT-Werte auch in low dose Formulierungen.

10

Weiter wurde erreicht, daß die in Suspension erzeugte Korngrößenverteilung auch im getrockneten Festkörper erhalten bleibt.

15

Tab. 8: Korngrößenverteilung vor und nach Trocknung

	X10	X50	X90	X100
Suspension*	2,62	10,4	24	73
nach Trocknung auf Filter	2,7	10,61	24	73
	X10	X50	X90	X100
Suspension**	2,11	8,6	19	51
nach Sprühtrocknung	2,25	8,03	17	43

20

\*) Suspension J956 in Ethylacetat mit 14 Gew.-% Mikrokristalle J956

\*\*) Suspension J956 in Wasser/Ethanol (90/10 w/w) mit 10 Gew.-% Mikrokristalle J956

25

Schließlich wurde eine pharmazeutische Formulierung gefunden, die unter Verwendung der erfindungsgemäßen Mikrokristalle hergestellt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren eine chemisch stabile und pharmazeutisch wirksame Arzneiform darstellt.

Arzneiformen mit den erfindungsgemäßen Mikrokristallen der Steroide der Formel (1) können auf folgenden Gebieten vorteilhaft eingesetzt werden: Steroide der Formel (1), insbesondere J956, sind eine antigestagen wirkende Substanz, die bei gleicher Aktivität wie RU 486 (Mifepriston) am Progesteron-Rezeptor eine im Vergleich mit RU 8486 deutlich reduzierte  
5 antiglucocortikoide Aktivität besitzt. J956 wird als Mesoprogesterin bezeichnet, wobei es als Verbindungen definiert ist, die in vivo sowohl agonistische als auch antagonistische Aktivität am Progesteron-Rezeptor (PR) aufweist. Entsprechende funktionale Zustände können mit Gestagen und Antigestagen nicht erreicht werden. Das J956 eignet sich insbesondere für folgende Verwendungen: Es kann gegebenenfalls zusammen mit einem Estrogen, zur  
10 Herstellung eines Arzneimittels zur weiblichen Kontrazeption verwendet werden, und es kann zur Behandlung und Verhinderung von benignen hormonabhängigen gynäkologischen Störungen, wie zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, wie Endometriose, uterinen Fibroiden, postoperativen peritonealen Adhäsionen, dysfunktionaler Blutung (Metrorrhagie, Menorrhagie) und Dysmenorrhöe, sowie zur Verhinderung von gynäkologischen Störungen; wie  
15 postoperativen, peritonealen Adhäsionen, dysfunktionaler Uterusblutung (Metrorrhagie, Menorrhagie) und Dysmenorrhöe, verwendet werden. Die tägliche Dosis des Mesoprogesterins kann 0,5 mg bis 100 mg, vorzugsweise 5,0 mg bis 50 mg und am stärksten bevorzugt 10 mg bis 25 mg betragen. J956 kann ebenso als pharmazeutischer Bestandteil zur Herstellung eines Arzneimittels gegebenenfalls zusammen mit einem Estrogen in der Hormon-Replacement-  
20 Therapy (HRT) und zur Behandlung von Hormonmangel und Symptomen von Hormon- Irregularität eingesetzt werden.

Zur Ermittlung der experimentellen Daten wurden folgende Meßverfahren eingesetzt:

25 Röntgenpulverdiffraktometrie (X-Ray Powder Diffraction; XRPD):  
Die Daten wurden mit einem STOE Powder Diffraktometer STADIP mit Germanium-monochromatischer  $\text{CuK}\alpha_1$ -Strahlung ( $\lambda = 1.540598 \text{ \AA}$ ) - zwischen  $3^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$  ermittelt.

IR-Spektroskopie:

30 Verwendet wurde ein NICOLET 20 SXB mit Photoacoustic Detector MTEC (KBr, 8t, 90 Sekunden).

Korngrößenverteilung:

Sympatec HELOS (H0445), Trockendispergiersystem (RODOS), Druck 2 bar.

35

HPLC:

Die Reinheitsbestimmung erfolgte nach folgender Methode:

Säule: Hypersil ODS, 250 x 4 mm; 5  $\mu\text{m}$

Eluent: Acetonitril-Tetrahydrofuran-Gemisch (3:1) / Wasser = 4 / 6

Fluß: 1 ml / min

Detektion UV (299 nm)

Auswertung: 100 %-Flächennormalisierung

5 Headspace für Restlösungsmittel:

GC-Autosystem mit HS40 Perkin Elmer, Säule DB-Wax, 30 m x 0,23 mm, FID.

Wasserbestimmung erfolgte nach Karl Fischer

10 Content Uniformity Test

Gehaltsbestimmung entsprechend USP/Ph. Eur. an Einzelkapseln nach Ausspülen durch HPLC mit externer Kalibrierung

Säule: LiChrospher 5 µ RP-18 encapped, 150 x 3 mm

Eluent: Acetonitril / Wasser = 45 / 55

15 Fluß: 1 ml / min

Detektion UV (272 nm)

Wirkstofffreisetzung

Wirkstofffreisetzung in 1000 mL Wasser mit 0,3 % Natriumdodecylsulfat, 100 U/min

20 Gehaltsbestimmung durch HPLC mit externer Kalibrierung

Säule: LiChrospher 5 µ RP-18 encapped, 150 x 3 mm

Eluent: Acetonitril / Wasser = 45 / 55

Fluß: 1 ml / min

Detektion UV (272 nm)

25

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne sie aber darauf zu beschränken.

Beispiel 1

30

In einem Glasreaktor mit Ankerrührer und Heiz/Kühldoppelmantel werden 250 g Carbamat J956 in 1100 ml Ethylacetat bei 70°C klar gelöst. Die Lösung wird innerhalb von 30 min auf 35°C gekühlt. Es wird ein Rotor-Stator Dispergierwerkzeug mit 8000-13000 U/min im Umlaufbetrieb eingesetzt. Nach 2-5 min setzt Kristallisation ein. Der Ultra Turrax wird noch weitere 10 min

35 betrieben und dann abgestellt.

Die erhaltene Start suspension wird auf 55°C aufgeheizt und anschließend innerhalb von 1h 20 min auf 20°C gekühlt. Dieser Prozess wird noch zweimal wiederholt.

Anschließend wird über eine Fritte filtriert und mit 500 ml kaltem MtBE gewaschen.

Der Filterkuchen wird mit Luft trockengesaugt.



Es wurden Mikrokristalle mit folgender Partikelgrößenverteilung erhalten:

	Partikelgröße(µm)
X10	2,62
X50	10,4
X90	23
X100	73

Restlösemittel: 0,016% MtBE, 0,24% Ethylazetat

5

#### Beispiel 2

In einem Sulfierkolben mit Blattrührer und thermostatisiertem Heiz/Kühlbad werden 50 g J956 in 200 g Ethylacetat bei 70°C klar gelöst. Die Lösung wird innerhalb von 15 min auf 35°C gekühlt. Es wird ein Rotor-Stator Dispergierwerkzeug (Ultra Turrax) eingebracht und mit einer Drehzahl von 12000-16000 U/min betrieben. Nach 2 min setzt Kristallisation ein. Der Ultra Turrax wird noch weitere 10 min betrieben und dann abgestellt.

Die erhaltene Start suspension wird auf 50°C aufgeheizt und anschließend innerhalb von 1h auf 20°C gekühlt. Dieser Prozess wird noch zweimal wiederholt.

- 15 Anschließend wird die Suspension über eine Fritte filtriert und mit 100 ml MtBE gewaschen. Der Filterkuchen wird mit 1000 ml Wasser sehr gründlich gewaschen und anschließend in 300 g Wasser aufgeschlämmt. Die Suspension wird unter folgenden Bedingungen in einem Laborsprühtrockner mit Zweistoffdüse (QVF/Yamato) sprühgetrocknet

Trocknungsgas\_Eintrittstemperatur: 170°C

- 20 Trocknungsgas\_Austrittstemperatur: 60°C

Durchsatz Trocknungsgas : 0.23 m<sup>3</sup>/min

Sprühdüse(d= 2 mm) : 2.5 bar

Feed : 8-10 ml/min

- 25 Im Abscheidefilter des Sprühtrockners wurden Mikrokristalle mit folgender Korngrößenverteilung erhalten

	Partikelgröße(µm)
X10	1,75
X50	6,04
X90	13
X100	36

0,13% Wasser

0,12% Ethylacetat

### 5 Beispiel 3

Herstellung von Kapseln mit mikrokristallinem Carbamat J956:

Substanz	Menge
J956, mikrokristallin	1,000 mg
Mikrokristalline Cellulose	102,480 mg
Magnesiumstearat	0,520 mg
Hartgelatine kapsel, Größe 3	1 Stück
Kapselfüllmasse	104,000 mg

- Das mikrokristalline J956 wird in einem geeigneten Mischer (z.B. Containermischer) mit der mikrokristallinen Cellulose gemischt. Das Magnesiumstearat wird zugegeben und nochmals gemischt. Die Abwesenheit von Wasser in den Geräten ist zu prüfen.
- Die Mischung wird mit einer geeigneten Kapselfüllmaschine (z.B. Harro Höflinger, KFMIIIC) in Hartgelatine kapseln Größe 3 abgefüllt.

### 15 Beispiel 4

Herstellung von überzogenen Tabletten mit mikrokristallinem Carbamat J956

Kern:	
J956, mikrokristallin	1,00 mg
Laktose-Monohydrat	33,8 mg
Maisstärke	18,0 mg
Maltodextrin (10 % in Wasser)	6,0 mg
Na-Carboxymethylstärke	0,6 mg
Glycerol-Monobehenat	0,6 mg
Hülle:	
Hydroxypropylmethylcellulose	1.125 mg
Talkum	0.225 mg
Titandioxid	0.625 mg
Eisenoxid, Pigment gelb	0.020 mg
Eisenoxid, Pigment rot	0.005 mg

Das mikrokristalline J956 wird in einem Granulator (z.B. Wirbelschichtgranulator GPCG 3.1, Fa. Glatt) mit Laktose und Maisstärke gemischt. Auf die Mischung wird eine Lösung von

- Maltodextrin in Wasser aufgesprüht und das entstehende Granulat wird getrocknet (Zulufttemperatur 70 °C). Das Granulat wird mit Na-Carboxymethylstärke und Glycerol-Monobehenat gemischt und zu Tablettenkernen der Masse 150 mg verpresst. Die Tablettenkerne werden in einem geeigneten Coater (z.B. Driacoater 500, Driam) mit einer
- 5 Suspension der Hüllensubstanzen in wasser besprüht und der entstehende Film getrocknet (Filmmasse 4 mg, Zulufttemperatur 70 °C, Trocknungsverlust der Filmtablette 3%).

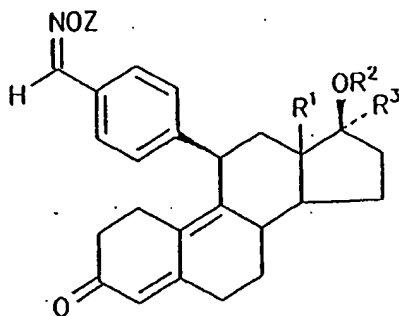
5

10

### Patentansprüche

- 15 1. Verfahren zum Herstellen von Kristallen, deren durchschnittliche Partikelgröße in einem vorgegebenen Bereich liegt und deren maximale Partikelgrößen einen vorgegebenen Wert nicht überschreiten, wobei eine übersättigte Lösung von 11 $\beta$ -Benzaldoxim-estra-4,9-dien der Formel (1)

20



25

(1).

- 30 R¹ ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen ist,

- R² für ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen, einen Acylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest -CONHR⁴ oder -COOR⁴ steht, wobei R⁴ ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylrest mit 35 1-10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

- R³ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen, einen Rest -(CH₂)ₙ-CH₂X, wobei n=0, 1 oder 2 ist, X für ein Wasserstoffatom, für einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen, 40 für ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, für eine Cyano-, Azido- oder Rhodanogruppe, für

einen Rest  $OR^5$  oder  $SR^5$  steht, wobei  $R^5$  ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen oder ein Acylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen ist,

einen Rest  $OR^5$ , wobei  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung hat,

5

einen Rest  $-(CH_2)_o-CH=CH(CH_2)_p-R^6$ , wobei  $o=0, 1, 2$  oder  $3$  und  $p=0, 1$  oder  $2$  ist und  $R^6$  für ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxylgruppe, eine Alkoxygruppe oder Acyloxygruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen steht,

10

einen Rest  $-(CH_2)_qC=CR^7$ , wobei  $q=0, 1$  oder  $2$  und  $R^7$  ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, ein Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen oder ein Acylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen ist, bedeutet,

15

Z für ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen, einen Acylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen, einen Rest  $-CONHR^4$  oder  $-COOR^4$ , wobei  $R^4$  ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Alkylarylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

oder für ein Alkali- oder Erdalkalimetallatom steht, sowie deren pharmazeutisch annehmbaren Salze,

während der Kristallisation einem Naßmahlen mittels einer Vorrichtung zum Naßmahlen unterzogen wird, wodurch eine Primärkornsuspension erhalten wird.

25

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das 11 $\beta$ -Benzaldoxim-estra-4,9-dien die Verbindung 11 $\beta$ -{4-[(Ethylaminocarbonyl)oximinomethyl]phenyl}-17 $\beta$ -methoxy-17 $\alpha$ -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on ist.

30

3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die durchschnittliche Partikelgröße 3  $\mu m$  bis 25  $\mu m$  beträgt.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die maximale Partikelgröße 100  $\mu m$  nicht überschreitet.

35

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die übersättigte Lösung 10 Gew.-% bis 30 Gew.-%, bezogen auf die übersättigte Lösung, der Verbindung der Formel (1) in einem Lösungsmittel enthält.

6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei das Lösungsmittel Ethylacetat ist.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die übersättigte Lösung hergestellt wird durch Auflösen einer Verbindung der Formel (1) in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur unterhalb des Siedepunkts des Lösungsmittels und nachfolgendem Abkühlen auf eine Temperatur oberhalb des Gefrierpunkts der Lösung.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Kristallisation in einem einen Rührer aufweisenden Gefäß durchgeführt wird.
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Vorrichtung zum Naßmahlen ein Rotor-Stator-Werkzeug, eine Rührwerksmühle, ein Walzenstuhl oder eine Kolloidmühle ist.
10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Primärkornsuspension auf eine Temperatur  $T_{\max}$  unterhalb der Löslichkeitsgrenze der Primärkörner in der Suspension erwärmt und nachfolgend auf eine Temperatur  $T_{\min}$  oberhalb des Gefrierpunkts der Suspension abkühlt wird.
11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei  $T_{\max}$  so gewählt wird, das 10 Gew.-% bis 90 Gew.-% der Primärkörner im Lösungsmittel aufgelöst werden.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 oder 11, wobei  $T_{\min}$  so gewählt wird, das die aufgelösten Primärkörner im wesentlichen wieder kristallisieren.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 12, wobei das Abkühlen von  $T_{\max}$  auf  $T_{\min}$  während 1 Minute bis 10 Std. erfolgt.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 13, wobei das Erwärmen auf  $T_{\max}$  und das Abkühlen auf  $T_{\min}$  1 bis 10 mal durchgeführt wird.
15. Kristalle von 11 $\beta$ -Benzaldoxim-estra-4,9-dien der Formel (1), erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14.
16. Pharmazeutische Formulierung, enthaltend Kristalle von 11 $\beta$ -Benzaldoxim-estra-4,9-dien der Formel (1), erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14.

1/4

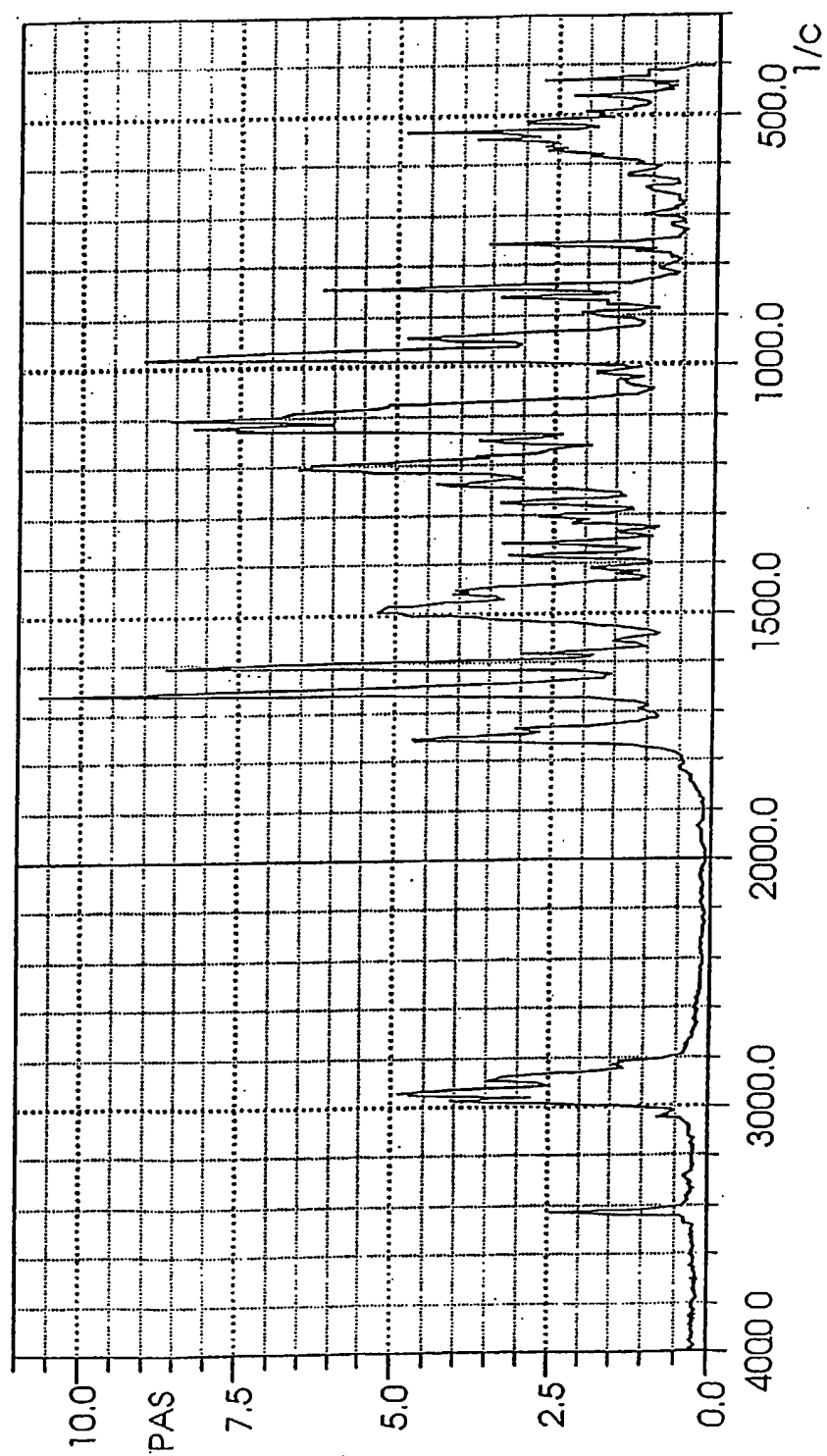


Fig. 1

2/4

## Nitrilbildung in Carbamat J-956 als Funktion der Korngröße

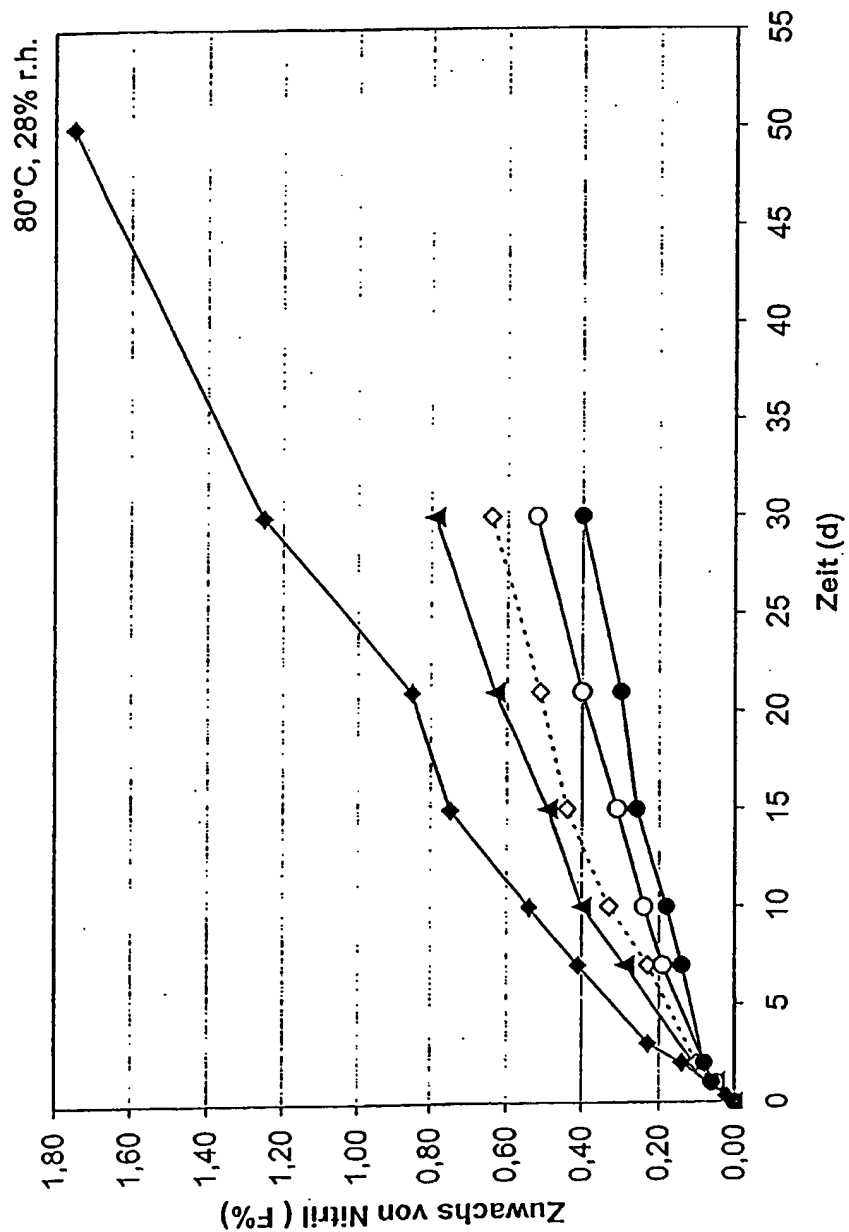


Fig. 2



# Mikrokristallisation Carbamat J956 X50-Verlauf

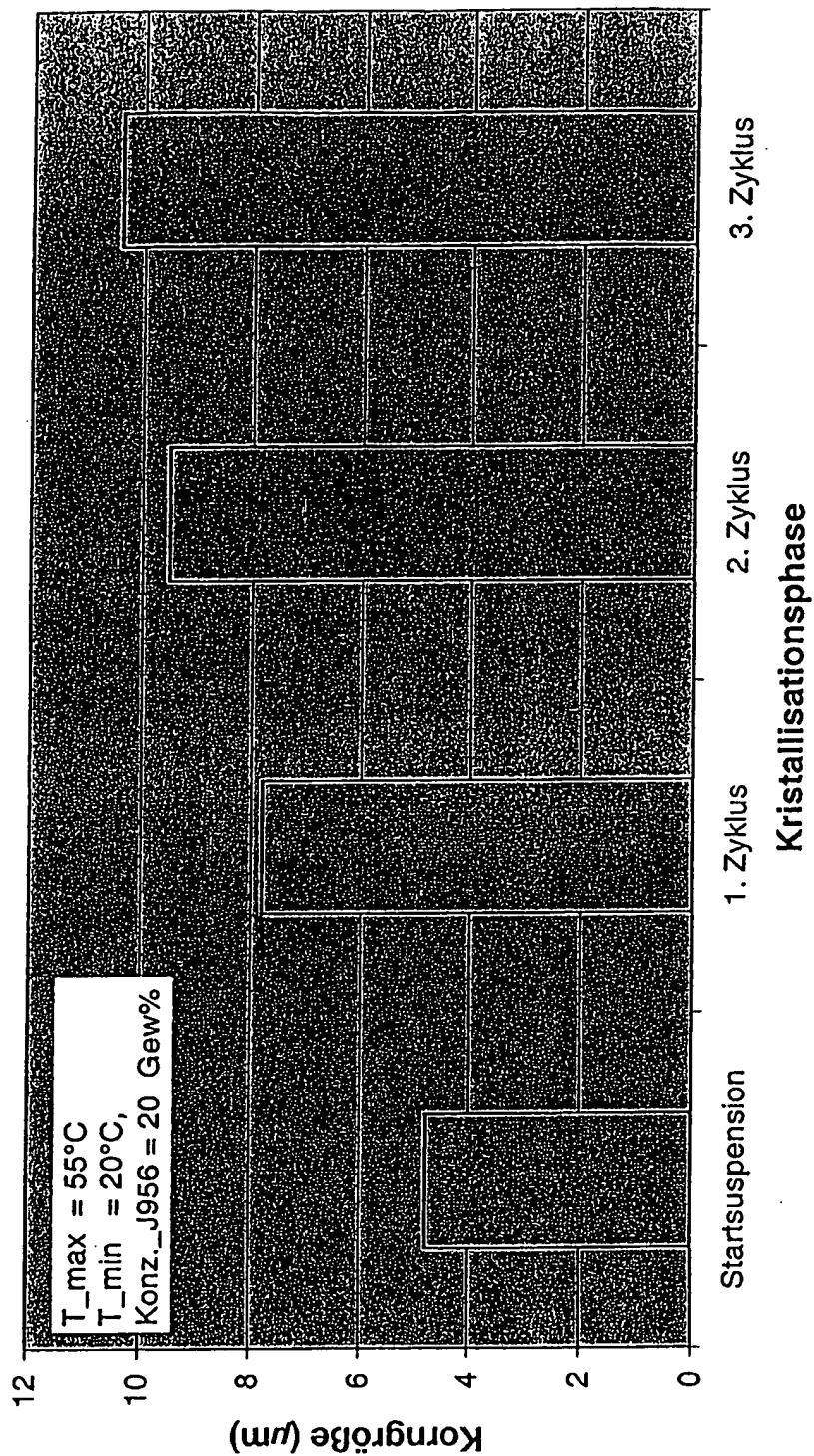


Fig. 3

4/4

Mikrokristallisation von Carbamat J956  
X100-Verlauf

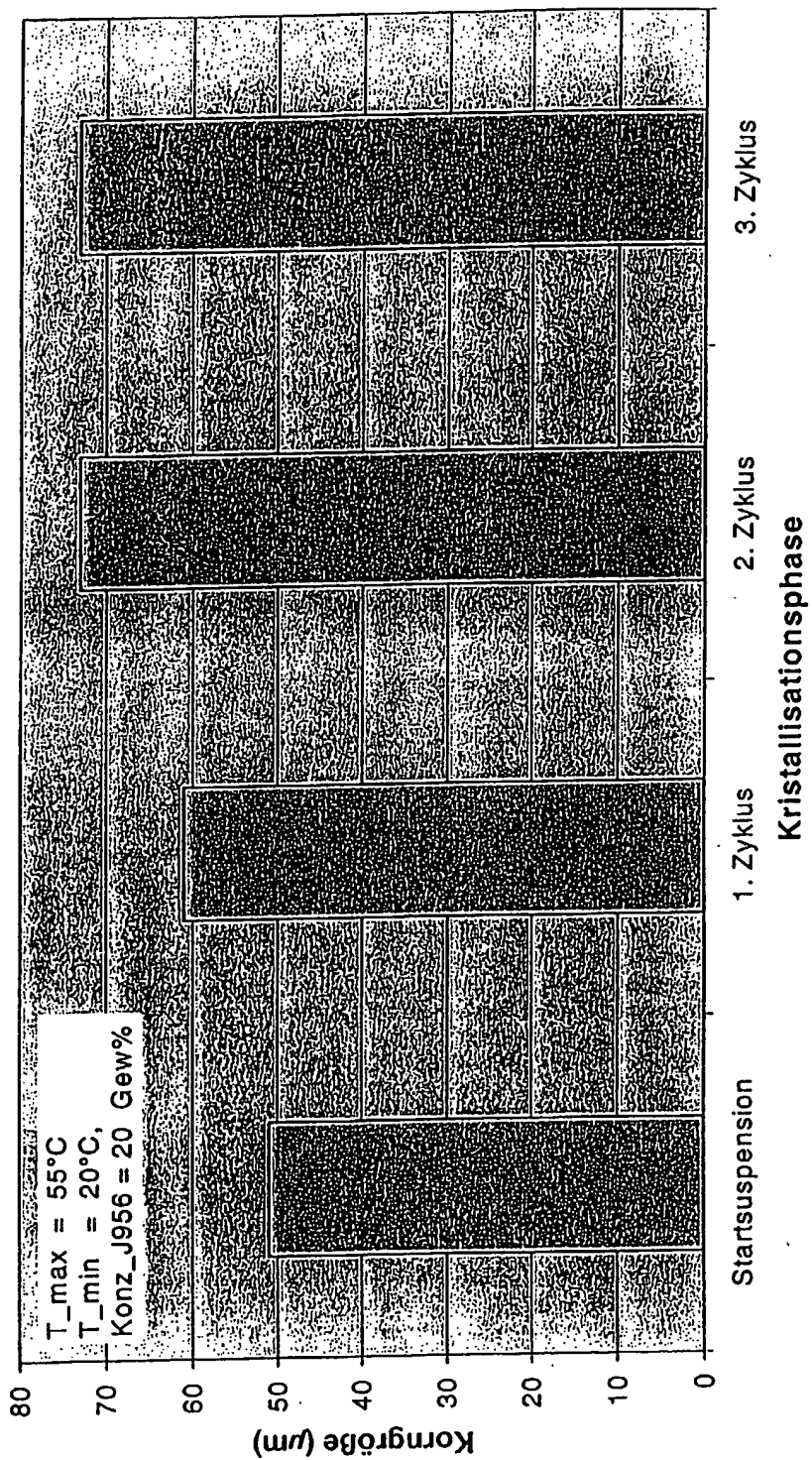


Fig. 4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/05102

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K9/14 C07J41/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C07J		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 648 778 A (JENAPHARM GMBH) 19 April 1995 (1995-04-19) cited in the application	1
X	page 8, line 29 -page 9, line 17; claim 1 claims 1,23	15,16
A	EP 1 157 996 A (JENAPHARM GMBH) 28 November 2001 (2001-11-28) page 6, line 5 -page 6, line 20	1
A	DD 275 398 A (DRESDEN ARZNEIMITTEL) 24 January 1990 (1990-01-24) the whole document	1
A	US 5 534 270 A (DE CASTRO LAN) 9 July 1996 (1996-07-09) claim 1	1
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  25 July 2003		Date of mailing of the international search report  05/08/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Wörth, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05102

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 499 299 A (STERLING WINTHROP INC) 19 August 1992 (1992-08-19) claims 1-6 ---	1
A	WO 98 57648 A (VERTEX PHARMA) 23 December 1998 (1998-12-23) page 5, line 10 -page 5, line 21; claims 1,2 -----	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I nformation on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05102

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0648778	A	19-04-1995	DE 4332283 A1 US 5693628 A AT 156835 T AU 682195 B2 AU 7035094 A CA 2130516 A1 CZ 9401970 A3 DE 59403717 D1 DK 648778 T3 EP 0648778 A2 ES 2108371 T3 FI 943687 A GR 3025160 T3 HU 68029 A2 JP 2753562 B2 JP 7149789 A KR 175687 B1 NO 942953 A NZ 264229 A PL 305092 A1 RU 2137777 C1 SK 95794 A3	13-04-1995 02-12-1997 15-08-1997 25-09-1997 30-03-1995 21-03-1995 12-04-1995 18-09-1997 30-03-1998 19-04-1995 16-12-1997 21-03-1995 27-02-1998 29-05-1995 20-05-1998 13-06-1995 01-04-1999 21-03-1995 27-04-1995 03-04-1995 20-09-1999 12-04-1995
EP 1157996	A	28-11-2001	EP 1157996 A1 AU 5634401 A BR 0111058 A CA 2409869 A1 WO 0190137 A2 EP 1292607 A2 NO 20025613 A	28-11-2001 03-12-2001 15-04-2003 20-11-2002 29-11-2001 19-03-2003 22-11-2002
DD 275398	A	24-01-1990	DD 275398 A1	24-01-1990
US 5534270	A	09-07-1996	AU 4913196 A WO 9624340 A1	27-08-1996 15-08-1996
EP 0499299	A	19-08-1992	US 5145684 A AT 184202 T AT 195416 T AU 642066 B2 AU 1014592 A AU 654836 B2 AU 1014792 A CA 2059431 A1 CA 2059432 A1 DE 69229925 D1 DE 69229925 T2 DE 69231345 D1 DE 69231345 T2 DK 498482 T3 DK 499299 T3 EP 0498482 A2 EP 0499299 A2 ES 2139586 T3 ES 2149164 T3 FI 920321 A FI 920322 A GR 3032059 T3	08-09-1992 15-09-1999 15-09-2000 07-10-1993 30-07-1992 24-11-1994 30-07-1992 26-07-1992 26-07-1992 14-10-1999 17-02-2000 21-09-2000 26-04-2001 27-03-2000 02-01-2001 12-08-1992 19-08-1992 16-02-2000 01-11-2000 26-07-1992 26-07-1992 31-03-2000

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05102

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0499299	A	GR 3034759 T3	28-02-2001
		HU 62462 A2	28-05-1993
		HU 60635 A2	28-10-1992
		IE 920217 A1	29-07-1992
		IE 920218 A1	29-07-1992
		IL 100754 A	16-10-1996
		IL 100755 A	08-12-1995
		JP 4317053 A	09-11-1992
		JP 4295420 A	20-10-1992
		KR 200061 B1	15-06-1999
		MX 9200291 A1	01-10-1992
		MX 9200292 A1	01-10-1992
		NO 920333 A	27-07-1992
		NO 920334 A	27-07-1992
		NZ 241361 A	25-06-1993
		NZ 241362 A	25-06-1993
		PT 499299 T	31-01-2001
		SG 55104 A1	21-12-1998
		RU 2074002 C1	27-02-1997
		RU 2066553 C1	20-09-1996
		US 5451393 A	19-09-1995
		US 5494683 A	27-02-1996
		US 5552160 A	03-09-1996
		US 5399363 A	21-03-1995
		US 5318767 A	07-06-1994
WO 9857648	A	AU 8145198 A	04-01-1999
		WO 9857648 A1	23-12-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05102

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 A61K9/14 C07J41/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K C07J		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 648 778 A (JENAPHARM GMBH) 19. April 1995 (1995-04-19) in der Anmeldung erwähnt Seite 8, Zeile 29 -Seite 9, Zeile 17; Anspruch 1	1
X	Ansprüche 1,23 ---	15,16
A	EP 1 157 996 A (JENAPHARM GMBH) 28. November 2001 (2001-11-28) Seite 6, Zeile 5 -Seite 6, Zeile 20 ---	1
A	DD 275 398 A (DRESDEN ARZNEIMITTEL) 24. Januar 1990 (1990-01-24) das ganze Dokument ---	1
A	US 5 534 270 A (DE CASTRO LAN) 9. Juli 1996 (1996-07-09) Anspruch 1 ---	1
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
25. Juli 2003		05/08/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Wörth, C

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05102

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	EP 0 499 299 A (STERLING WINTHROP INC) 19. August 1992 (1992-08-19) Ansprüche 1-6 ---	1
A	WO 98 57648 A (VERTEX PHARMA) 23. Dezember 1998 (1998-12-23) Seite 5, Zeile 10 -Seite 5, Zeile 21; Ansprüche 1,2 -----	1



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05102

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0648778	A	19-04-1995	DE 4332283 A1 13-04-1995
			US 5693628 A 02-12-1997
			AT 156835 T 15-08-1997
			AU 682195 B2 25-09-1997
			AU 7035094 A 30-03-1995
			CA 2130516 A1 21-03-1995
			CZ 9401970 A3 12-04-1995
			DE 59403717 D1 18-09-1997
			DK 648778 T3 30-03-1998
			EP 0648778 A2 19-04-1995
			ES 2108371 T3 16-12-1997
			FI 943687 A 21-03-1995
			GR 3025160 T3 27-02-1998
			HU 68029 A2 29-05-1995
			JP 2753562 B2 20-05-1998
			JP 7149789 A 13-06-1995
			KR 175687 B1 01-04-1999
			NO 942953 A 21-03-1995
			NZ 264229 A 27-04-1995
			PL 305092 A1 03-04-1995
			RU 2137777 C1 20-09-1999
			SK 95794 A3 12-04-1995
EP 1157996	A	28-11-2001	EP 1157996 A1 28-11-2001
			AU 5634401 A 03-12-2001
			BR 0111058 A 15-04-2003
			CA 2409869 A1 20-11-2002
			WO 0190137 A2 29-11-2001
			EP 1292607 A2 19-03-2003
			NO 20025613 A 22-11-2002
DD 275398	A	24-01-1990	DD 275398 A1 24-01-1990
US 5534270	A	09-07-1996	AU 4913196 A 27-08-1996
			WO 9624340 A1 15-08-1996
EP 0499299	A	19-08-1992	US 5145684 A 08-09-1992
			AT 184202 T 15-09-1999
			AT 195416 T 15-09-2000
			AU 642066 B2 07-10-1993
			AU 1014592 A 30-07-1992
			AU 654836 B2 24-11-1994
			AU 1014792 A 30-07-1992
			CA 2059431 A1 26-07-1992
			CA 2059432 A1 26-07-1992
			DE 69229925 D1 14-10-1999
			DE 69229925 T2 17-02-2000
			DE 69231345 D1 21-09-2000
			DE 69231345 T2 26-04-2001
			DK 498482 T3 27-03-2000
			DK 499299 T3 02-01-2001
			EP 0498482 A2 12-08-1992
			EP 0499299 A2 19-08-1992
			ES 2139586 T3 16-02-2000
			ES 2149164 T3 01-11-2000
			FI 920321 A 26-07-1992
			FI 920322 A 26-07-1992
			GR 3032059 T3 31-03-2000

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05102

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0499299 A		GR 3034759 T3	28-02-2001
		HU 62462 A2	28-05-1993
		HU 60635 A2	28-10-1992
		IE 920217 A1	29-07-1992
		IE 920218 A1	29-07-1992
		IL 100754 A	16-10-1996
		IL 100755 A	08-12-1995
		JP 4317053 A	09-11-1992
		JP 4295420 A	20-10-1992
		KR 200061 B1	15-06-1999
		MX 9200291 A1	01-10-1992
		MX 9200292 A1	01-10-1992
		NO 920333 A	27-07-1992
		NO 920334 A	27-07-1992
		NZ 241361 A	25-06-1993
		NZ 241362 A	25-06-1993
		PT 499299 T	31-01-2001
		SG 55104 A1	21-12-1998
		RU 2074002 C1	27-02-1997
		RU 2066553 C1	20-09-1996
		US 5451393 A	19-09-1995
		US 5494683 A	27-02-1996
		US 5552160 A	03-09-1996
		US 5399363 A	21-03-1995
		US 5318767 A	07-06-1994
WO 9857648 A	23-12-1998	AU 8145198 A	04-01-1999
		WO 9857648 A1	23-12-1998